

66

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

24147Y/14

803

AJINOMOTO KK

AJIN 12.08.75

\*J5 2023-085

12.08.75-JA-097860 (21.02.77) C07h-19/06

Deacylation of (N)-acyl-cytidines - giving prods. used as intermediates  
antiviral agents, anticancer agents

An N<sup>4</sup>-acylcytidine deriv., typically a cpd. of formula (I)

(R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> is acyl such as aliphatic acyl groups, e.g., acetyl, propionyl, n-butyryl, isobutyryl, n-valeryl, n-caproyl, stearoyl, and aromatic acyl groups, e.g., benzoyl, naphthoyl, etc.; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> is acyl, alkylidene group or alkoxy-methyl group, etc.), is heated in an alcohol (e.g., (m)ethanol butanol, methyl cellosolve, propylene glycol, ethylene glycol, 2,3-butylene glycol, phenols, naphthols, etc.) at 50-200°C, pref. 130-150°C, while stirring for 30 mins. - 50 hrs., pref. in the presence of a nitrogen-contg. heterocyclic cpd., e.g. imidazole, pyridine, etc., as a catalyst for accelerating the reaction.

(I)

B(4-B3). I

55

The desired de-N-acylated cpds. are obtd. by extremely simple procedures in high yields. Prods. are used in chemically modifying the base moiety of cytidine.

#### EXAMPLE

3.35 g of N<sup>4</sup>-2',3',5'-tetrabenzylocytidine was added to 100 ml of methyl cellosolve, and the mixture was heated under reflux for 24 hours. After the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was silica gel chromatographed (chloroform-methanol = 96:4 by volume) to obtain a fraction of 2',3',5'-tri-o-benzoylcytidine. The fraction was concentrated, and to the residue was added methanol. The resulting gel was washed several times with petroleum ether to obtain 2.56 g (92%) of powders. Recrystallization from ethanol gave a pure product.

J52023085

⑯ 日本国特許庁

# 公開特許公報

⑪特開昭 52-23085

⑬公開日 昭52(1977)2.21

⑫特願昭 50-97860

⑭出願日 昭50(1975)8.12

審査請求 未請求

(全3頁)

府内整理番号

6855 44

⑤日本分類

16 E461

⑥Int.CI:

C07H 19.06

2000円 3000円

特許公報 (A)

昭和50年8月22日

特許庁長官 真木英郎氏

1 発明の名称

N<sup>4</sup>-アシルシチジン誘導体の選択的脱N-アシル化法

2 発明者

ナツクシ シタジン  
東京都江戸川区東葛西2-1-6-16

氏名 石戸 賢一(ほか1名)

3 特許出願人

郵便番号 104

住所 東京都中央区京橋1丁目6番地

電話番号 東京(03)272-1111番(代表)

名称 (006) 味の素株式会社

代表者 取締役社長 飲食文部



50-097860

## 明細書

1 発明の名称

N<sup>4</sup>-アシルシチジン誘導体の選択的脱N-アシル化法

2 特許請求の範囲

N<sup>4</sup>-アシルシチジン誘導体をアルコール中で加热することを特徴とするN<sup>4</sup>-アシルシチジン誘導体の選択的脱N-アシル化法。

3 発明の詳細な説明

本発明はアルコール中でN<sup>4</sup>-アシルシチジン誘導体を加热し、選択的に前一位のアシル基を熱く方法に関するものである。

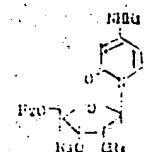
母基部分にアミノ基を有するスクレオンド、例えばアデノシン及びアグノシンはピリジン中熱水とその反応により2'-ヌードリ-0-アセチルアグノシン及び2'-ヌードリ-0-アセチルアグノシン(ブレデレフク吟「ヘミシド・ベリヒテ」第80号第401頁、1947年)が得られる。

ところで、2'-ヌードリ-0-アセチルアグノシンのアミノ基はそのまゝにして熱く方法

母基のみをアシル化することが可能であるが、シチジンの場合にはアミノ基の還原性が強く(下記4.6)、反対して酸熱水浴との反応で熱く方法母基のみをアシル化することは極めて難しく、アミノ基に優先的にアシル化が起こる。

本発明者は、シチジンの母基部分がアシル化され、母基のうち少なくとも一箇の水酸基がアシル化された誘導体をアルコールの有無下で加熱することにより、極めて簡単にかつ好収率で前記するN<sup>4</sup>-アシル化し得ることを見出し、本発明を完成した。

本発明の出発物質に用いられる誘導体の代表的なものは一枚式1で示される。



本発明の出発物質に用いられる誘導体の代表的なものは一枚式1で示される。

ナフトール類及びこれら誘導体があととしてあげられる。

本反応の加熱のための温度は、50℃以上200℃程度で搅拌しながら行なわれるが、好ましくは130℃～150℃で加熱耐性するのが褐色、分離しない点で良い。低沸点のアルコールを使用した場合には、本反応は例えばオートクレーブ中で行なうとよい。

反応時間は、反応条件特に反応温度によつて一定でないが、通常30分以上50時間程度を要する。

さらに上記反応系に触媒としてイミダゾール、ピリジン等の含窒素共役環化合物を添加することにより、反応を促進させることができる。

このようにして生成した目的物を単にするには、シリカゲルカラムクロマトが採用される。通常な有機溶媒で溶解して得られた粗品を再結晶により精製して純品を得ることができ。元素分析値、NMR、UVスペクトル等から予想される構造式及び性質を測定するものである。目的物の単離収率は通常70%以上95%程度である。

以下実施例により説明する。

#### 実施例1

$N^1,2',3',5'$ -テトラベンゾイルシチジン 3.3.5.8  
(5ミリモル)をメチルセロソルブ100mlに加え、24時間加熱還流する。反応後減圧下で溶液を留去し残渣をシリカゲルカラム[25gのシリカゲルを充填、溶出溶媒はクロロホルム-メタノール(96:4、V/V)]で分離すると、2'3'5'-トリ-0-ベンゾイルシチジンのフラクションが得られる。上記生成物を含む溶離液を濃縮し、残渣にメタノールを加えるとゲル化する。これを石油エーテルで数回洗浄して2.5.6.8(収率9.2%)の粉末を得る。これをエタノールから再結晶して純品を得る。この化合物の元素分析値は次の通りで、2'3'5'-トリ-0-ベンゾイルシチジンの実験式を満足する。

#### 1 元素分析

	C%	H%	N%
元素分析値	63.71	4.63	7.42
計算値( $C_{20}H_{16}O_8N_2 \cdot H_2O$ )	63.92	4.61	7.39

と同一の方法に従つてシリカゲルカラムにかけ、  
2'×5'＝トリー-0-ベンゾイルシチジンを得る。  
収率2.42g。収率8.7%。この結晶の物理化学  
的性質は、実施例1で得られるもののそれらと完  
全に一致している。

4添付書類の目録

(1) 明細書 1通  
(2) 図面原本 1通

5前記以外の発明者

エガシタム・ジマイケン  
住所 東京都東久留米市辛町1-5-8  
氏名 中崎義男

以上

特許出願人 株式会社